

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. November 2001 (01.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 01/81321 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 241/08,
C07K 5/12, 5/06

[DE/DE]; Zur Marienruhe 13, 63579 Freigericht (DE).
KNAUP, Günter [DE/DE]; Friedhofstrasse 8, 63486
Bruchköbel (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/03322

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): JP, NO, US.

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. März 2001 (23.03.2001)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 19 879.1 20. April 2000 (20.04.2000) DE

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): DEGUSSA AG [DE/DE]; Bennigsenplatz 1, 40474
Düsseldorf (DE).

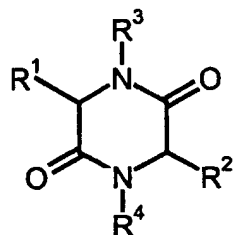
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

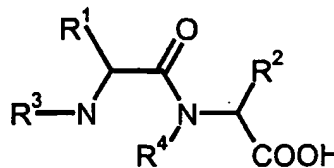
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DRAUZ, Karlheinz

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 2,5-DIKETOPIPERAZINES, 2,5-DIKETOPIPERAZINES, DIPEPTIDES AND THE
USE THEREOF

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2,5-DIKETOPIPERAZINEN, 2,5-DIKETOPIPERAZINE, DI-
PEPTIDE UND DEREN VERWENDUNG



(I)



(II)

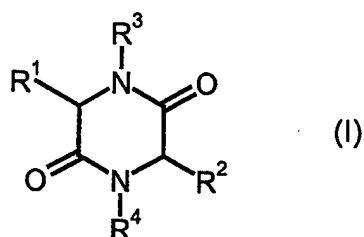
(57) Abstract: The invention relates to a method for producing 2,5-diketopiperazines of general formula (I) by heating dipeptides of general formula (II) in an organic solvent while removing water by distillation. The invention also relates to novel 2,5-diketopiperazines, to dipeptides and to the use thereof.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von 2,5-Diketopiperazinen der allgemeinen Formel (I), durch Erhitzen von Dipeptiden der allgemeinen Formel (II) in einem organischen Lösungsmittel unter destillativer Entfernung von Wasser. Neue 2,5-Diketopiperazine, Dipeptide und deren Verwendung.

WO 01/81321 A1

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2,5-DIKETOPIPERAZINEN, 2,5-DIKETOPIPERAZINE,
DIPEPTIDE UND DEREN VERWENDUNG

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren
zur Herstellung von 2,5-Diketopiperazinen der allgemeinen
5 Formel I,



- in der R¹, R² unabhängig voneinander stehen für H, (C₁-C₈)-
Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₃-
10 C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-
Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁₋₃-(C₃-
C₈)-Cycloalkyl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁₋₃-(C₆-C₁₈)-Aryl, ((C₁-C₈)-
Alkyl)₁₋₃-(C₃-C₁₈)-Heteroaryl, oder den Seitenkettenrest ei-
ner α-Aminosäure,
- 15 R³, R⁴ unabhängig voneinander stehen für H, (C₁-C₈)-Alkyl,
(C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₁-C₈)-Acyl, (C₃-C₈)-
Cycloalkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-
Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁₋₃-(C₃-
C₈)-Cycloalkyl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁₋₃-(C₆-C₁₈)-Aryl, ((C₁-C₈)-
20 Alkyl)₁₋₃-(C₃-C₁₈)-Heteroaryl, oder
R¹ und R³ und/oder R² und R⁴ bilden über eine (C₂-C₈)-
Alkylen-Einheit einen Ring sowie die Verwendung der durch
ein solches Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel
I.
- 25 Ein weiterer Aspekt der Erfindung beschäftigt sich mit spe-
ziellen 2,5-Diketopiperazinen, Dipeptiden und deren Verwen-
dung.

2,5-Diketopiperazine, d.h. cyclische Dipeptide, sind eine in der Natur weitverbreitete Substanzklasse (F.T. Witiak, Y. Wei, Prog. Drug. Res. 35, 249 (1990)). In den meisten Fällen entstehen sie durch Abbau von Proteinen und sind in
5 vielen Lebensmitteln, wie z.B. Bier (M. Gautschiet, J. Agri. Food Chem. 45, 3183 (1997)) als Geschmacksstoffe enthalten. Eine Reihe von Diketopiperazinen, wie z.B. cyclo[Pro-His] sind darüber hinaus pharmakologisch wirksam (US 5418218). Von Diketopiperazinen abgeleitete Strukturen
10 sind als Pharmazeutika in Entwicklung (z.B. US 5932579) bzw. schon in der Anwendung (z.B. Dihydroergotoxin, A. Stoll, Helv. Chim. Acta 26, 2070 (1943), DOS 2802113). Eine weitere Anwendung besteht in der Verwendung als Drug Delivery Systems (WO 9610396, WO 9609813, US 5503852, WO
15 9318754).

Weiterhin können Diketopiperazine als chirale Katalysatoren, z.B. zur Herstellung chiraler Cyanhydrine (M. North, Synlett, 1993, 807) oder als Edukte zur enantioselektiven Herstellung von Aminosäuren (U. Schöllkopf, Tetrahedron 39,
20 2085 (1983)) dienen.

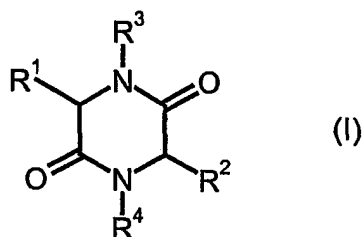
Die gebräuchlichste Methode zur Herstellung von 2,5-Diketopiperazinen besteht darin, Ester der entsprechenden Dipeptide aus den Salzen freizusetzen und ggf. zu erhitzen (E. Fischer, Chem. Ber. 34, 2893 (1903)). Da die freien
25 Ester jedoch basisch sind und andererseits bekannt ist, daß Diketopiperazine leichter racemisieren als die entsprechenden Dipeptide bzw. Aminosäuren, ist bei dieser Methode oft mit einer teilweisen Racemisierung zu rechnen. Dies kann weitgehend vermieden werden, indem bei der Cyclisierung der
30 Ester Essigsäure zugesetzt wird (T. Ueda, Bull. Chem. Soc. Jpn., 50 566 (1983)). Dennoch hat diese Methode den Nachteil, daß die Ester erst aus den Dipeptiden hergestellt werden müssen oder für die Herstellung der Dipeptide ein Aminosäureester eingesetzt werden muß. In beiden Fällen ist
35 ein zusätzlicher Verfahrensschritt erforderlich.

Einige 2,5-Diketopiperazine können auch durch Erhitzen der Dipeptide in Wasser auf Temperaturen $>100^{\circ}\text{C}$ erhalten werden (S. Steinberg, Science 213, 544 (1981)). Da jedoch Diketopiperazine relativ leicht hydrolysiert werden, ist bei dieser Methode kein vollständiger Umsatz zu erhalten. Vielmehr stellt sich ein Gleichgewicht zwischen dem Diketopiperazin und den beiden Dipeptiden ein.

Aufgabe war deshalb eine weiteres Verfahren zur Herstellung von 2,5-Diketopiperazinen zur Verfügung zu stellen, welches es gestattet die gewünschten Verbindungen in guter Reinheit und ausreichender Ausbeute zur Verfügung zu stellen. Insbesondere sollte das Verfahren im technischen Maßstab anwendbar sein, d.h. die 2,5-Diketopiperazine sollten in möglichst ökonomisch und ökologisch vorteilhafter Weise generiert werden können.

Diese Aufgabe wird durch ein Verfahren gemäß Anspruch 1 gelöst. Die Ansprüche 2 bis 6 stellen bevorzugte Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Verfahrens dar. Ansprüche 7 bis 10 schützen spezielle 2,5-Diketopiperazine und deren Vorstufen, die Dipeptide. Ansprüche 11 und 12 sind auf bevorzugte Verwendungen gerichtet.

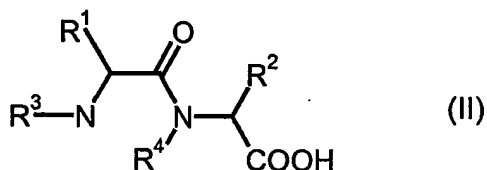
Dadurch, daß man bei einem Verfahren zur Herstellung von 2,5-Diketopiperazinen der allgemeinen Formel I,



25

in der R^1 , R^2 unabhängig voneinander stehen für H, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -Alkyl, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ -Alkenyl, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ -Alkynyl, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -Alkoxy, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -Cycloalkyl, $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ -Aryl, $(\text{C}_7\text{-C}_{19})$ -Aralkyl, $(\text{C}_3\text{-C}_{18})$ -Heteroaryl, $(\text{C}_4\text{-C}_{19})$ -Heteroaralkyl, $((\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl})_{1-3}$ - $(\text{C}_3\text{-C}_{18})$ -

- C₈)-Cycloalkyl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁₋₃-(C₆-C₁₈)-Aryl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁₋₃-(C₃-C₁₈)-Heteroaryl, oder den Seitenkettenrest einer α -Aminosäure,
- R³, R⁴ unabhängig voneinander stehen für H, (C₁-C₈)-Alkyl,
- 5 (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₁-C₈)-Acyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁₋₃-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁₋₃-(C₆-C₁₈)-Aryl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁₋₃-(C₃-C₁₈)-Heteroaryl, oder
- 10 R¹ und R³ und/oder R² und R⁴ bilden über eine (C₂-C₈)-Alkylen-Einheit einen Ring,
- Dipeptide der allgemeinen Formel II



- 15 in der R¹, R², R³, R⁴ die oben angegebene Bedeutung besitzen,
- in einem organischen Lösungsmittel unter destillativer Entfernung von Wasser erhitzt, gelangt man überraschend einfach in einem im technischen Maßstab vorteilhaft durchzuführenden Prozeß und in guten Ausbeuten und hoher Reinheit
- 20 zu den gewünschten 2,5-Diketopiperazinen. Zum Teil erhält man die Piperazine in bis zu 70% Kristallisationsausbeute mit einer Reinheit von >99% per HPLC nach einer Kristallisation, insbesondere hoch enantiomerenangereichert.
- 25 Als Lösungsmittel kommen im Prinzip alle organischen Lösungsmittel in Betracht, die befähigt sind, in ausreichender Menge das Wasser unter erhöhten Temperaturen aus dem Reaktionsgemische zu entfernen. Besonders bevorzugt sind Lösungsmittel, die mit Wasser ein niedrig siedendes
- 30 Azeotrop bilden, wie z.B. Acetonitril, Allylalkohol, Benzol, Benzylalkohol, n-Butanol, 2-Butanol, tert.-Butanol, Essigsäurebutylester, Kohlenstofftetrachlorid, Chlorbenzol,

Chloroform, Cyclohexan, 1,2-Dichlorethan, Diethylacetal, Dimethylacetal, Essigsäureethylester, Heptan, Methylisobutylketon, 3-Pentanol, Toluol, Xylol. Ganz besonders bevorzugt ist n-Butanol als Lösungsmittel.

- 5 Die Temperatur bei der Reaktion richtet sich zum einen nach der Reaktionsgeschwindigkeit, mit der die Cyclisierung von-
statten geht, zum anderen danach, was für ein Schleppmittel
verwendet wird. Sie wird auch durch den Kostenfaktor im
Hinblick auf die einzusetzende Energie begrenzt. Bevorzugt
10 führt man die Reaktion bei 50-200°C, besonders bevorzugt
bei 80-150°C durch.

- Der pH-Bereich in dem die Cyclisierung stattfindet, kann
vom Fachmann im Prinzip durch Routineexperimente leicht
selbst bestimmt werden. Vorteilhaft liegt er zwischen 2 und
15 9, vorzugsweise zwischen 3 und 7.

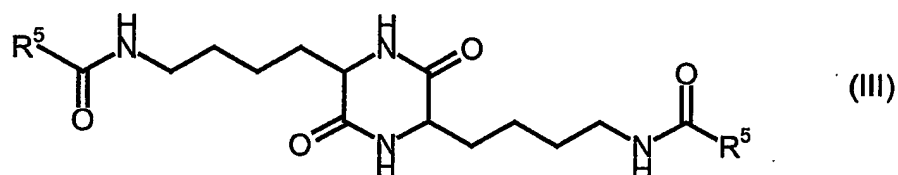
- Es ist im Hinblick auf die Anwendung der Synthese im tech-
nischen Maßstab ganz besonders vorteilhaft, daß man die Di-
peptide der Formel (II) in Form einer wäßrigen Lösung in
die Cyclisierungsreaktion einsetzen kann. Diese Variante
20 kommt dann vorteilhaft zum Einsatz, wenn als N-terminale
Schutzgruppe für die Peptidkopplung hydrolysierbare Schutz-
gruppen, wie z.B. N-Carbonsäureanhydride, tert.-
Butyloxycarbonyl-, Formyl- oder Fluorenylmethoxycarbonyl
eingesetzt werden. In diesen Fällen kann die Abspaltung der
25 Schutzgruppe ohne Isolierung direkt in der zur Cyclisierung
einzusetzenden Reaktionslösung erfolgen. Auch die bei der
Kopplung mit freien Aminosäuren in den meisten Fällen er-
forderlichen Basen, wie z.B. Alkalihydroxide oder -carbona-
te, tert.-Amine, müssen nicht abgetrennt werden, sondern
30 können nach Neutralisation in Form ihrer Salze in der Lö-
sung verbleiben.

Da die 2,5-Diketopiperazine im allgemeinen deutlich
schlechter in Wasser löslich sind als die entsprechenden
Dipeptide können sie nach erfolgter Reaktion einfach durch

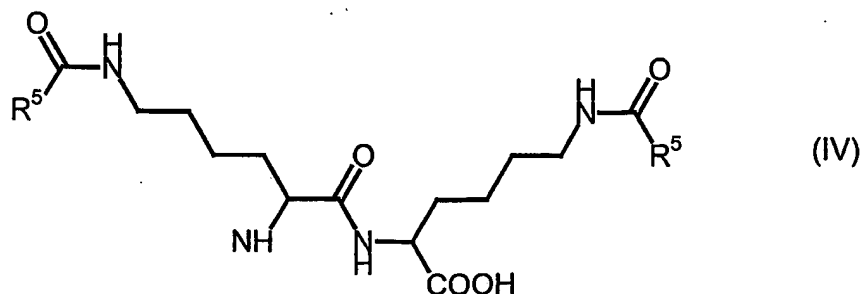
Behandeln mit Wasser gereinigt werden, wobei alle Salze und ggf. nicht umgesetzte Dipetide bzw. Aminosäuren entfernt werden können. In Fällen in denen die 2,5-Diketopiperazine in organischen, nicht wassermischbaren Lösungsmitteln löslich sind, kann diese Reinigung sogar durch Extraktion mit Wasser erfolgen.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens werden eindrucksvoll durch ein Vergleichsbeispiel belegt. Während die Cyclisierung einer wäßrigen L-Phenylalanyl-L-prolin-Lösung bei pH 4 mit n-Butanol nach einer Stunden bereits 99% Umsatz liefert, erhält man durch Erhitzen der gleichen Lösung ohne n-Butanol auf Rückflußtemperatur nach 4 Stunden lediglich 19 % Umsatz. Nach 20 Stunden bei dieser Temperatur ist das L-Phenylalanyl-L-prolin zwar nicht mehr nachweisbar, neben 70 % des 2,5-Diketopiperazins erhält man aber 30 % des inversen Dipeptides L-Prolyl-L-phenylalanin. Dies wird beim erfindungsgemäßen Verfahren nicht erhalten.

In einer weiteren Ausgestaltung beschäftigt sich die Erfindung mit 2,5-Diketopiperazine der allgemeinen Formel III,



in der R^5 für H oder Trifluormethyl steht. Bevorzugt ist die (S,S)-Konfiguration dieser Verbindung. Außerdem ist die Erfindung auf Dipeptide der Formel (IV),



gerichtet, in der R⁵ für H oder Trifluormethyl steht. Ebenfalls bevorzugt ist die (S,S)-Konfiguration dieser Verbindung. III und IV werden vorzugsweise zur Herstellung von
5 cyclo[Lys-Lys] verwendet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können in der Synthese bioaktiver Verbindungen Verwendung finden.

Als (C₁-C₈)-Alkyl sind anzusehen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pen-
10 tyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl samt aller Bindungsisomeren. Diese können einfach oder mehrfach mit (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Haloalkyl, OH, Halogen, NH₂, NO₂, SH, S-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein.

Als (C₂-C₈)-Alkenyl ist mit Ausnahme von Methyl ein wie
15 oben dargestellter (C₁-C₈)-Alkyl-Rest zu verstehen, der mindestens eine Doppelbindung aufweist.

Unter (C₂-C₈)-Alkynyl ist mit Ausnahme von Methyl ein wie oben dargestellter (C₁-C₈)-Alkyl-Rest zu verstehen, der mindestens eine Dreifachbindung aufweist.

20 Unter (C₁-C₈)-Acyl versteht man einen über eine C=O-Funktion ans Molekül gebundenen (C₁-C₈)-Alkyl-Rest.

Unter (C₃-C₈)-Cycloalkyl versteht man Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bzw. Cycloheptylreste etc. Diese können mit einem oder mehreren Halogenen und/oder N-,
25 O-, P-, S-atomhaltige Reste substituiert sein und/oder N-, O-, P-, S-atomhaltige Reste im Ring aufweisen, wie z. B. 1-, 2-, 3-, 4-Piperidyl, 1-, 2-, 3-Pyrrolidinyll, 2-, 3-Tetrahydrofuryll, 2-, 3-, 4-Morpholinyl. Diese können auch einfach oder mehrfach mit (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Haloalkyl,
30 OH, Cl, NH₂, NO₂ substituiert sein.

Unter einem (C₆-C₁₈)-Arylrest wird ein aromatischer Rest mit 6 bis 18 C-Atomen verstanden. Insbesondere zählen hierzu Verbindungen wie Phenyl-, Naphthyl-, Anthryl-, Phenan-

thryl-, Biphenylreste. Dieser kann einfach oder mehrfach mit (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Haloalkyl, OH, Halogen, NH₂, NO₂, SH, S-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein.

- Ein (C₇-C₁₉)-Aralkylrest ist ein über einen (C₁-C₈)-Alkylrest an das Molekül gebundener (C₆-C₁₈)-Arylrest.

(C₁-C₈)-Alkoxy ist ein über ein Sauerstoffatom an das betrachtete Molekül gebundener (C₁-C₈)-Alkyl-Rest.

(C₁-C₈)-Haloalkyl ist ein mit einem oder mehreren Halogenatomen substituierter (C₁-C₈)-Alkyl-Rest.

- 10 Ein (C₃-C₁₈)-Heteroarylrest bezeichnet im Rahmen der Erfindung ein fünf-, sechs- oder siebengliedriges aromatisches Ringsystem aus 3 bis 18 C-Atomen, welches Heteroatome wie z. B. Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel im Ring aufweist. Als solche Heteroaromaten werden insbesondere Rest
- 15 angesehen, wie 1-, 2-, 3-Furyl, wie 1-, 2-, 3-Pyrrolyl, 1-,2-,3-Thienyl, 2-, 3-, 4-Pyridyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-Indolyl, 3-, 4-, 5-Pyrazolyl, 2-,4-, 5-Imidazolyl, Acri-
- 20 dindyl, Chinolinyl, Phenanthridinyl, 2-, 4-, 5-, 6-Pyrimidinyl. Dieses kann einfach oder mehrfach mit (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Haloalkyl, OH, Halogen, NH₂, NO₂, SH, S-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein.

Unter einem (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl wird ein dem (C₇-C₁₉)-Aralkylrest entsprechendes heteroaromatisches System verstanden.

- 25 Unter dem Begriff (C₁-C₈)-Alkylen-Einheit ist ein (C₁-C₈)-Alkylrest zu verstehen, der über zwei seiner C-Atome an das betreffende Molekül gebunden ist. Dieser kann einfach oder mehrfach mit (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Haloalkyl, OH, Halogen, NH₂, NO₂, SH, S-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein.
- 30 Als Halogene kommen Fluor, Chlor, Brom und Iod in Frage.

Unter einem Seitenkettenrest einer α -Aminosäure wird der veränderliche Rest am α -C-Atom von Glycin als Basisaminosäure verstanden. Natürliche α -Aminosäure sind beispielsweise in Bayer-Walter, Lehrbuch der organischen Chemie, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 22. Auflage, S. 822ff
5 dargestellt. Bevorzugte unnatürliche α -Aminosäuren sind solche aus der DE 19903268.8. Die Seitenkettenreste können von den dort dargestellten abgeleitet werden.

Die dargestellten chemischen Strukturen beziehen sich auf
10 alle möglichen Stereoisomeren, die durch Abänderung der Konfiguration der einzelnen chiralen Zentren, Achsen oder Ebenen erreicht werden können, also alle möglichen Diastereomere, sowie alle darunter fallende optische Isomere (Enantiomere).

15 Unter dem Begriff enantiomerenangereichert wird im Rahmen der Erfindung der Anteil eines Enantiomers im Gemisch mit seiner optischen Antipode in einem Bereich von >50 % und <100 % verstanden.

Beispiele:

Herstellung von cyclo[L-Phenylalanyl-L-prolyl]

a. Cyclisierung bei pH = 6.4

5 1940 g einer wäßrigen Lösung von 235 g L-Phenylalanyl-L-prolin, die noch 7 g L-Phenylalanin sowie ca. 300 g Kaliumchlorid enthielt wurde auf pH 6.4 gestellt und i.Vak. bis zu einem dicken Kristallbrei eingeengt. Es wurden dann 1 l
10 n-Butanol zugegeben und 2 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Laut HPLC bestand die Mischung dann aus 57 % DKP und 26 % Dipeptid. Nach dem Abkühlen wurden 700 ml Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde nochmals mit 150 ml Wasser gewaschen und i.Vak. eingeengt. Das verbleibende Öl wurde mit MTBE verrührt und der ent-
15 standene Feststoff abfiltriert. Man erhielt 113 g (52 % d.Th.) cyclo[L-Phenylalanyl-L-prolyl] mit einer HPLC-Reinheit >99% und einem $[\alpha]_{D/20}$ von -105.1° (c=1, n-Butanol).

20 b. Cyclisierung bei pH = 4.0

100 ml der in Beispiel 1a eingesetzten wäßrigen Dipeptidlösung wurden auf pH 4.0 gestellt und analog Beispiel 1a umgesetzt. Nach 1-stündigem Erhitzen betrug das Verhältnis DKP . Dipeptid 99 : 1.

25

c. Cyclisierung bei pH = 4.0 in Wasser

100 ml der in Beispiel 1a eingesetzten wäßrigen Dipeptidlösung wurden auf pH 4.0 gestellt und zum Sieden erhitzt. Der Verlauf der Reaktion wurde mit HPLC verfolgt. Das Verhält-
30 nis DKP . Dipeptid betrug nach 2 Stunden 19 : 81 und nach 4

Stunden 39 : 61. Nach 24 Stunden war kein L-Phenylalanyl-L-prolin mehr nachweisbar. Stattdessen wurde das DKP und das L-Prolyl-L-phenylalanin im Verhältnis 69 : 31 detektiert.

5 Herstellung von cyclo[L-Valyl-L-prolyl]

1740 g einer wäßrigen Lösung von 132 g L-Valyl-L-prolin, die noch ca. 10 g L-Valin sowie ca. 300 g Kaliumchlorid enthielt wurde auf pH 6.4 gestellt und i.Vak. bis zu einem dicken Kristallbrei eingengt. Es wurden dann 1 l n-Butanol
10 zugegeben und 2 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Laut HPLC enthielt die Mischung dann noch 3 % des Dipeptides. Nach dem Abkühlen wurden 800 ml Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde nochmals mit 200 ml Wasser gewaschen und i.Vak. eingengt. Die verblei-
15 bende Kristallsuspension wurde mit Ethylacetat verrührt und der Feststoff abfiltriert. Man erhielt 70,5 g (58 % d.Th.) cyclo[L-Valyl-L-prolyl] mit einer HPLC-Reinheit >99% und einem $[\alpha]_{D/20}$ von -164.3° (c=1, n-Butanol).

20 Herstellung von cyclo[L-Leucyl-L-prolyl]

1350 ml einer wäßrigen Lösung von 145 g L-Leucyl-L-prolin, die noch ca. 7 g L-Leucin sowie ca. 225 g Kaliumchlorid enthielt wurde auf pH 4.5 gestellt und i.Vak. bis zu einem dicken Kristallbrei eingengt. Es wurden dann 1 l n-Butanol
25 zugegeben und 0.5 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Laut HPLC enthielt die Mischung dann noch 3 % des Dipeptides. Nach dem Abkühlen wurden 500 ml Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde nochmals mit 100 ml Wasser gewaschen und i.Vak. eingengt. Die verblei-
30 bende Kristallsuspension wurde mit Ethylacetat verrührt und der Feststoff abfiltriert. Man erhielt 91,8 g (69 % d.Th.) cyclo[L-Leucyl-L-prolyl] mit einer HPLC-Reinheit >99% und einem $[\alpha]_{D/20}$ von $-137,4^{\circ}$ (c=1, n-Butanol).

Herstellung von cyclo[L-Isoleucyl-L-prolyl]

2030 g einer wäßrigen Lösung von 199 g L-Isoleucyl-L-prolin, die noch ca. 7 g L-Isoleucin sowie ca. 300 g Kaliumchlorid enthielt wurde auf pH 6.4 gestellt und i.Vak. bis
5 zu einem dicken Kristallbrei eingeengt. Es wurden dann 1 l n-Butanol zugegeben und 1 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Laut HPLC enthielt die Mischung dann noch 1 % des Dipeptides. Nach dem Abkühlen wurden 500 ml Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde
10 nochmals mit 100 ml Wasser gewaschen und i.Vak. eingeengt. Die verbleibende Kristallsuspension wurde mit MtBE verrührt und der Feststoff abfiltriert. Man erhielt 126.3g (70 % d.Th.) cyclo[L-Isoleucyl-L-prolyl] mit einer HPLC-Reinheit >99% und einem $[\alpha]_{D/20}$ von -105.1° (c=1, n-Butanol).

15

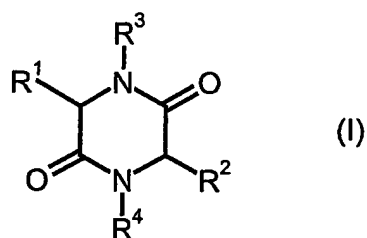
Herstellung von cyclo[ε-Trifluoracetyl-L-lysyl-ε-trifluoracetyl-L-lysyl]

500 ml einer butanolischen Lösung von 21 g ε-Trifluoracetyl-L-lysyl-ε-trifluoracetyl-L-lysin hydrochlorid wurde mit 50%-iger Natronlauge auf pH 6 gestellt und 2
20 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Nach HPLC-Analyse sind dann 57 % des Dipeptides zum DKP cyclisiert. Der nach Abkühlen ausgefallenen Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält 8.0 g cyclo[ε-Trifluoracetyl-L-lysyl-
25 ε-trifluoracetyl-L-lysyl].

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): 1.30 (m, 4H), 1.48 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 8.13 (s, 2H), 9.43 (s, 2H).

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 2,5-Diketopiperazinen der allgemeinen Formel I,

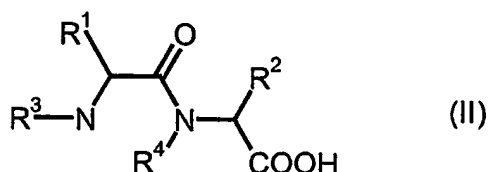


5

- in der R¹, R² unabhängig voneinander stehen für H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁-₃-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁-₃-(C₆-C₁₈)-Aryl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁-₃-(C₃-C₁₈)-Heteroaryl, oder den Seitenkettenrest einer α-Aminosäure, R³, R⁴ unabhängig voneinander stehen für H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₁-C₈)-Acyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁-₃-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁-₃-(C₆-C₁₈)-Aryl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁-₃-(C₃-C₁₈)-Heteroaryl, oder R¹ und R³ und/oder R² und R⁴ bilden über eine (C₂-C₈)-Alkylen-Einheit einen Ring, durch Erhitzen von Dipeptiden der allgemeinen Formel II

25

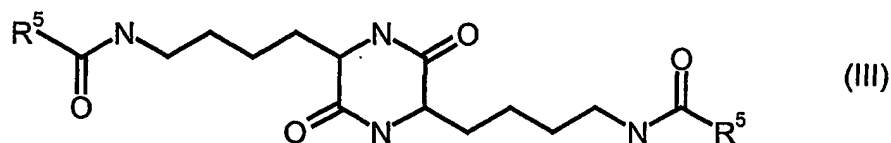
in der R¹, R², R³, R⁴ die oben angegebene Bedeutung be-



sitzen, .

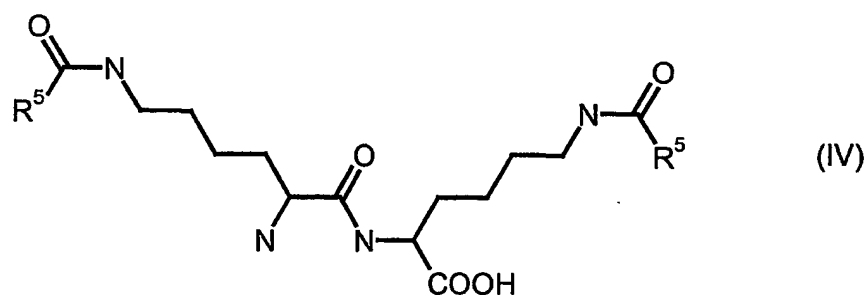
in einem organischen Lösungsmittel unter destillativer Entfernung von Wasser.

2. Verfahren nach Anspruch 1,
5 dadurch gekennzeichnet, daß
man ein organisches Lösungsmittel verwendet, das mit
Wasser ein Azeotrop bildet.
3. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet, daß
10 man n-Butanol als organisches Lösungsmittel verwendet.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
15 man die Reaktion bei Temperaturen von 80-150°C durch-
führt.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
20 man die Reaktion in einem pH-Bereich von 3 bis 7
durchführt.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
25 man die Dipeptide der Formel (II) in Form einer wäßri-
gen Lösung in die Reaktion eingesetzt werden.
7. 2,5-Diketopiperazine der allgemeinen Formel III,



in der R⁵ für H oder Trifluormethyl steht.

8. 2,5-Diketopiperazin nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet, daß
5 es in der (S,S)-Konfiguration vorliegt.
9. Dipeptide der allgemeinen Formel (IV),



in der R⁵ für H oder Trifluormethyl steht.

- 10 10. Dipeptid nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet, daß
es in der (S,S)-Konfiguration vorliegt
11. Verwendung der Verbindungen nach einem oder mehreren
der Ansprüche 7 bis 10 zur Herstellung von cyclo[Lys-
15 Lys].
12. Verwendung der nach Anspruch 1 hergestellten Verbindungen in der Synthese bioaktiver Verbindungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No

PCT/EP 01/03322

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D241/08 C07K5/12 C07K5/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | I.J. FRIGERIO ET AL.: "Ring Current Shielding and Molecular Motions in Piperazine-2,5-diones" AUST.J.CHEM., vol. 35, no. 8, 1982, pages 1609-1614, XP001013047 page 1613, paragraph 4 | 1,2,4,5 |
| A | page 1613, paragraph 4 | 3,6-11 |
| X | C.A. LOVELETTE ET AL.: "A convenient Synthesis of 1-Substituted 2,5(4H)-Piperazinediones" J.HETEROCYCL.CHEM., vol. 23, 1986, pages 229-229-231, XP001008649 page 230, paragraph 3 page 231; example 4A | 1,2,4,5 |
| A | page 231; example 4A | 3,6-11 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

I document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 2001

Date of mailing of the international search report

21/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern al Application No
 PCT/EP 01/03322

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | <p>S. KLUTCHKO ET AL.: "Synthesis of Novel Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Quinapril and Related Compounds" J.MED.CHEM., vol. 29, no. 10, 1986, pages 1953-1961, XP001008772 Seite 1956: Herstellung von (37) und (39) unter Schema II; und Seite 1960, Methode H</p> | 1 |
| A | <p>D.E. NITECKI ET AL.: "A Simple Route to Sterically Pure Diketopiperazines" J.ORG.CHEM., vol. 33, no. 2, 1968, pages 864-866, XP001008667 page 864, column 1 Preparation of 2,5-Diketopiperazines: page 864, column 2</p> | 1 |
| A | <p>EP 0 365 992 A (ABBOTT LAB) 2 May 1990 (1990-05-02) page 46, line 29 und Seite 49, Schema 2</p> | 1 |
| A | <p>WO 91 14378 A (NUTRASWEET CO) 3 October 1991 (1991-10-03) page 5, line 4-6 page 10, line 4-16; example 3</p> | 1 |
| A | <p>S. STEINBERG: "Diketopiperazine Formation During Investigations of Amino Acid Racemisation in Dipeptides" SCIENCE, vol. 213, 1981, pages 544-545, XP001013307 the whole document</p> | 5 |
| A | <p>E. ABDERHALDEN ET AL: "Über die Entstehung von Diketopiperazinen aus Polypeptiden unter verschiedenen Bedingungen" HOPPE-SEYLER'S Z.PHYSIOL.CHEM., vol. 139, 1924, pages 152-161, XP001008646 Variante e): page 166 -page 167</p> | 6 |
| A | <p>US 5 503 852 A (STEINER SOLOMON S ET AL) 2 April 1996 (1996-04-02) example 1</p> | 7 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ation on patent family members

Intern

Application No

PCT/EP 01/03322

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0365992 A | 02-05-1990 | AU 4849390 A | 28-05-1990 |
| | | CA 2000929 A | 19-04-1990 |
| | | DK 70491 A | 17-06-1991 |
| | | EP 0439556 A | 07-08-1991 |
| | | JP 4501566 T | 19-03-1992 |
| | | NZ 231053 A | 26-02-1991 |
| | | WO 9004917 A | 17-05-1990 |
| | | US 5153358 A | 06-10-1992 |
| | | US 5164388 A | 17-11-1992 |
| | | US 5268476 A | 07-12-1993 |
| WO 9114378 A | 03-10-1991 | AT 141613 T | 15-09-1996 |
| | | AU 628257 B | 10-09-1992 |
| | | AU 7564891 A | 21-10-1991 |
| | | CA 2060515 A | 16-09-1991 |
| | | CN 1057835 A | 15-01-1992 |
| | | CS 9100700 A | 15-10-1991 |
| | | DE 69121502 D | 26-09-1996 |
| | | DE 69121502 T | 16-01-1997 |
| | | DK 478729 T | 16-09-1996 |
| | | EP 0478729 A | 08-04-1992 |
| | | ES 2091324 T | 01-11-1996 |
| | | GR 3020839 T | 30-11-1996 |
| | | HU 60712 A | 28-10-1992 |
| | | IE 910896 A | 25-09-1991 |
| | | NO 920193 A | 15-01-1992 |
| | | NZ 237469 A | 26-08-1993 |
| | | PT 97049 A, B | 31-12-1991 |
| | | ZA 9101942 A | 24-12-1991 |
| US 5503852 A | 02-04-1996 | US 5352461 A | 04-10-1994 |
| | | AT 132744 T | 15-01-1996 |
| | | AU 680408 B | 31-07-1997 |
| | | AU 3804493 A | 21-10-1993 |
| | | CA 2131366 A | 30-09-1993 |
| | | DE 69301311 D | 22-02-1996 |
| | | DE 69301311 T | 22-08-1996 |
| | | DK 630236 T | 03-06-1996 |
| | | EP 0630236 A | 28-12-1994 |
| | | ES 2089844 T | 01-10-1996 |
| | | GR 3019622 T | 31-07-1996 |
| | | JP 2617273 B | 04-06-1997 |
| | | JP 7506818 T | 27-07-1995 |
| | | WO 9318754 A | 30-09-1993 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03322

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D241/08 C07K5/12 C07K5/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | I.J. FRIGERIO ET AL.: "Ring Current Shielding and Molecular Motions in Piperazine-2,5-diones" AUST.J.CHEM., Bd. 35, Nr. 8, 1982, Seiten 1609-1614, XP001013047 Seite 1613, Absatz 4 | 1,2,4,5 |
| A | Seite 1613, Absatz 4 | 3,6-11 |
| X | C.A. LOVELETTE ET AL.: "A convenient Synthesis of 1-Substituted 2,5(4H)-Piperazinediones" J.HETEROCYCL.CHEM., Bd. 23, 1986, Seiten 229-229-231, XP001008649 Seite 230, Absatz 3 | 1,2,4,5 |
| A | Seite 231; Beispiel 4A Seite 231; Beispiel 4A | 3,6-11 |

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. August 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/08/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Von Daacke, A

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|--|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| A | S. KLUTCHKO ET AL.: "Synthesis of Novel Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Quinapril and Related Compounds" J.MED.CHEM., Bd. 29, Nr. 10, 1986, Seiten 1953-1961, XP001008772 Seite 1956: Herstellung von (37) und (39) unter Schema II; und Seite 1960, Methode H --- | 1 |
| A | D.E. NITECKI ET AL.: "A Simple Route to Sterically Pure Diketopiperazines" J.ORG.CHEM., Bd. 33, Nr. 2, 1968, Seiten 864-866, XP001008667 Seite 864, Spalte 1 Preparation of 2,5-Diketopiperazines: Seite 864, Spalte 2 --- | 1 |
| A | EP 0 365 992 A (ABBOTT LAB) 2. Mai 1990 (1990-05-02) Seite 46, Zeile 29 und Seite 49, Schema 2 --- | 1 |
| A | WO 91 14378 A (NUTRASWEET CO) 3. Oktober 1991 (1991-10-03) Seite 5, Zeile 4-6 Seite 10, Zeile 4-16; Beispiel 3 --- | 1 |
| A | S. STEINBERG: "Diketopiperazine Formation During Investigations of Amino Acid Racemisation in Dipeptides" SCIENCE, Bd. 213, 1981, Seiten 544-545, XP001013307 das ganze Dokument --- | 5 |
| A | E. ABDERHALDEN ET AL: "Über die Entstehung von Diketopiperazinen aus Polypeptiden unter verschiedenen Bedingungen" HOPPE-SEYLER'S Z.PHYSIOL.CHEM., Bd. 139, 1924, Seiten 152-161, XP001008646 Variante e): Seite 166 -Seite 167 --- | 6 |
| A | US 5 503 852 A (STEINER SOLOMON S ET AL) 2. April 1996 (1996-04-02) Beispiel 1 ----- | 7 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung... zur selben Patentfamilie gehören

Intern: : Aktenzeichen

PCT/EP 01/03322

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0365992 A | 02-05-1990 | AU 4849390 A | 28-05-1990 |
| | | CA 2000929 A | 19-04-1990 |
| | | DK 70491 A | 17-06-1991 |
| | | EP 0439556 A | 07-08-1991 |
| | | JP 4501566 T | 19-03-1992 |
| | | NZ 231053 A | 26-02-1991 |
| | | WO 9004917 A | 17-05-1990 |
| | | US 5153358 A | 06-10-1992 |
| | | US 5164388 A | 17-11-1992 |
| | | US 5268476 A | 07-12-1993 |
| WO 9114378 A | 03-10-1991 | AT 141613 T | 15-09-1996 |
| | | AU 628257 B | 10-09-1992 |
| | | AU 7564891 A | 21-10-1991 |
| | | CA 2060515 A | 16-09-1991 |
| | | CN 1057835 A | 15-01-1992 |
| | | CS 9100700 A | 15-10-1991 |
| | | DE 69121502 D | 26-09-1996 |
| | | DE 69121502 T | 16-01-1997 |
| | | DK 478729 T | 16-09-1996 |
| | | EP 0478729 A | 08-04-1992 |
| | | ES 2091324 T | 01-11-1996 |
| | | GR 3020839 T | 30-11-1996 |
| | | HU 60712 A | 28-10-1992 |
| | | IE 910896 A | 25-09-1991 |
| | | NO 920193 A | 15-01-1992 |
| | | NZ 237469 A | 26-08-1993 |
| | | PT 97049 A,B | 31-12-1991 |
| | | ZA 9101942 A | 24-12-1991 |
| US 5503852 A | 02-04-1996 | US 5352461 A | 04-10-1994 |
| | | AT 132744 T | 15-01-1996 |
| | | AU 680408 B | 31-07-1997 |
| | | AU 3804493 A | 21-10-1993 |
| | | CA 2131366 A | 30-09-1993 |
| | | DE 69301311 D | 22-02-1996 |
| | | DE 69301311 T | 22-08-1996 |
| | | DK 630236 T | 03-06-1996 |
| | | EP 0630236 A | 28-12-1994 |
| | | ES 2089844 T | 01-10-1996 |
| | | GR 3019622 T | 31-07-1996 |
| | | JP 2617273 B | 04-06-1997 |
| | | JP 7506818 T | 27-07-1995 |
| | | WO 9318754 A | 30-09-1993 |